ЛП-№(003223)-(РГ-RU) от 13.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цефосульбакт, 1 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтриаксон + [сульбактам].

Каждый флакон содержит 1 г цефтриаксона (в виде цефтриаксона натрия трисесквигидрата) и 0,5 г сульбактама (в виде сульбактама натрия).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к комбинации цефтриаксона с сульбактамом возбудителями:
  - инфекции почек и мочевыводящих путей;
  - инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта);
  - инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмония);
  - инфекции ЛОР-органов (в т.ч. острый средний отит);
  - бактериальный менингит;
  - септицемия;
  - инфекции костей, суставов;
  - инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. раневые инфекции);
  - болезнь Лайма;
  - инфекции половых органов, включая неосложненную гонорею.
- Инфекционные заболевания у пациентов со сниженным иммунитетом.
- Профилактика послеоперационных инфекций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет: обычная доза составляет 1–2 г цефтриаксона (0,5–1 г сульбактама) один раз в сутки или разделенная на два введения (каждые 12 ч).

В тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, суточную дозу можно увеличивать до 4 г.

Максимальная суточная доза сульбактама составляет 4 г.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Как и всегда при антибиотикотерапии, введение препарата Цефосульбакт следует продолжать еще в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя. Курс лечения обычно составляет 4–14 дней; при осложненных инфекциях может потребоваться более продолжительное введение. Курс лечения при инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, должен составлять не менее 10 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. При хронической почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) – суточная доза не должна превышать 2 г цефтриаксона и 1 г сульбактама.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной.

Пациенты с сочетанием почечной и печеночной недостаточности

При сочетании почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и при необходимости корректировать его дозу.

Суточная доза не должна превышать 2 г без определения концентрации цефтриаксона в плазме крови.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Пациентам, находящимся на гемодиализе, не требуется введение дополнительной дозы после сеанса гемодиализа, однако, необходимо контролировать концентрацию цефтриаксона в плазме, поскольку его выведение у таких пациентов может замедляться (может потребоваться коррекция дозы).

Пациенты пожилого возраста

Обычные дозы для взрослых, без поправок на возраст.

Дети

Дети до 12 лет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При применении препарата один раз в сутки рекомендуется придерживаться следующих режимов дозирования:

Новорожденные (до 14 дней): 20–50 мг/кг массы тела цефтриаксона (10–25 мг/кг сульбактама) один раз в сутки. Суточная доза цефтриаксона не должна превышать 50 мг/кг массы тела.

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано (см. раздел 4.3).

Цефтриаксон противопоказан новорожденным (≤ 28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5, 6.2).

Новорожденные, грудные дети и дети младшего возраста (с 15 дней до 12 лет): рекомендуемая суточная доза цефтриаксона – 20–80 мг/кг (10-40 мг/кг сульбактама) один раз в сутки или разделенная на 2 приема (каждые 12 ч). Суммарная суточная доза цефтриаксона у детей не должна превышать 2 г; максимальная суточная доза сульбактама не должна превышать 80 мг/кг. Дозу в 50 мг/кг массы тела и более (цефтриаксон) необходимо назначать в виде в/в инфузии в течение 30 минут.

Острый средний отит

При лечении острого среднего отита у детей рекомендуется однократное в/м введение в дозе 50 мг/кг (но не более 1 г). У детей с массой тела 50 кг и более применяются дозы для взрослых.

Бактериальный менингит

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста лечение начинают с дозы 100 мг/кг цефтриаксона (но не более 4 г) 1 раз в сутки (50 мг/кг сульбактама, но не более 2 г). После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить. Наилучшие результаты при менингококковом менингите достигались при продолжительности лечения в 4 дня, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae* – 6 дней, *Streptococcus pneumoniae* – 7 дней.

Болезнь Лайма (боррелиоз): взрослым и детям – 50 мг/кг (высшая суточная доза – 2 г) цефтриаксона один раз в сутки в течение 14 дней.

Неосложненная гонорея – однократное в/м введение 250 мг (цефтриаксона).

Профилактика послеоперационных инфекций, в зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1–2 г цефтриаксона (0,5–1 г сульбактама) однократно за 30–90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке хорошо зарекомендовало себя

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

одновременное (но раздельное) введение цефтриаксона/сульбактама и одного из препаратов из группы 5-нитроимидазолов.

Способ применения

Препарат вводят парентерально: внутримышечно или внутривенно.

Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Для внутримышечного введения

Как и при других внутримышечных инъекциях, препарат вводят в относительно крупную мышцу; пробная аспирация помогает избежать непреднамеренного введения в кровеносный сосуд.

Рекомендуется вводить не более 1000 мг цефтриаксона (500 мг сульбактама) в одну относительно крупную мышцу.

Нельзя вводить раствор, содержащий лидокаин, внутривенно!

Для внутривенного введения

Раствор вводят медленно в течение 2–4 мин предпочтительно в крупную вену.

Для внутривенной инфузии

Раствор вводят в течение 30 минут.

Грудным детям и детям в возрасте до 12 лет внутривенные дозы в 50 мг/кг цефтриаксона или выше следует вводить капельно в течение не менее 30 минут. Новорожденным внутривенное введение следует проводить в течение 60 минут, чтобы снизить потенциальный риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Нельзя использовать для приготовления растворов препарата Цефосульбакт для внутривенного введения и их последующего разведения растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, из-за возможного образования преципитатов. Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить и при смешении препарата Цефосульбакт и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Поэтому при внутривенном введении препарат Цефосульбакт не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения (см. разделы 4.3, 4.4, 6.2).

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность

Гиперчувствительность к цефтриаксону, сульбактаму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Гиперчувствительность к цефалоспоринам.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбопенемы) в анамнезе.

Недоношенные дети

Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.

Доношенные новорожденные (≤ 28-дневного возраста)

– Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у новорожденных (исследования *in vitro* показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).
– Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным. Новорожденные (≤ 28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона (см. разделы 4.2 и 4.5). Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших цефтриаксон для внутривенного введения и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения, также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения цефтриаксона внутривенно и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных.

Лидокаин

Перед внутримышечной инъекцией с использованием лидокаина необходимо исключить наличие противопоказаний к лидокаину. Противопоказания к применению лидокаина приведены в инструкции по медицинскому применению лидокаина. Растворы препарата, содержащие лидокаин, нельзя вводить внутривенно.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует применять с осторожностью:

Период грудного вскармливания.

Нетяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других β-лактамных антибиотиков, были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, в том числе со смертельным исходом (см. раздел 4.8). Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса – серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности терапию препаратом Цефосульбакт необходимо немедленно отменить и провести соответствующие неотложные лечебные мероприятия. Перед началом терапии препаратом Цефосульбакт необходимо установить, наблюдались ли у пациента реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, цефалоспоринам или тяжелые реакции гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы).

Необходимо соблюдать осторожность при применении цефтриаксона у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллины, монобактамы и карбапенемы) в анамнезе.

В связи с терапией цефтриаксоном отмечались тяжелые кожные нежелательные реакции (синдром Стивенса-Джонсона или синдром Лайелла/токсический эпидермальный некролиз) и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть жизнеугрожающими или фатальными, однако частота данных явлений неизвестна.

Гемолитическая анемия

Как и при применении других цефалоспоринов, при лечении препаратом Цефосульбакт возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Зарегистрированы случаи тяжелой гемолитической анемии у взрослых и детей в том числе со смертельным исходом. При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключить диагноз цефалоспорин-ассоциированной анемии и необходимо отменить лечение до выяснения причины.

Диарея, вызванная Clostridium difficile

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении цефтриаксоном зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile (C. difficile)*, различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

осложнений и смертности вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками.

При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуется отмена текущей, не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Суперинфекции

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, могут развиваться суперинфекции.

Образование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона

После применения цефтриаксона обычно в дозах, превышающих стандартные рекомендованные (1 г в сутки и более), при ультразвуковом исследовании желчного пузыря выявлялись преципитаты кальциевой соли цефтриаксона, образование которых наиболее вероятно у пациентов детского возраста. Преципитаты редко дают какую-либо симптоматику и исчезают после прекращения терапии препаратом Цефосульбакт. В случае, если эти явления сопровождаются клинической симптоматикой, рекомендуется консервативное нехирургическое лечение, а решение об отмене препарата оставляется на усмотрение лечащего врача и должно основываться на индивидуальной оценке пользы и риска.

Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, препарат Цефосульбакт не следует смешивать или назначать детям и взрослым пациентам одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы (см. разделы 4.3, 4.5).

Панкреатит

У пациентов, получавших цефтриаксон + [сульбактам], описаны редкие случаи панкреатита, развивавшегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих пациентов уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболевания и полностью парентеральное питание. При этом нельзя исключить пусковую или кофактурную роль в развитии панкреатита образовавшихся под влиянием препарата Цефосульбакт преципитатов в желчных путях.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Цефосульбакт у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе 4.2. Исследования показали, что подобно другим цефалоспоринам цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. Препарат Цефосульбакт нельзя применять у новорожденных, особенно недоношенных, у которых есть риск развития билирубиновой энцефалопатии (см. раздел 4.3).

Мониторинг анализа крови

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

Реакция Яриша-Герксгеймера (JHR)

У некоторых пациентов с инфекцией, вызванной спирохетами, может развиться реакция Яриша-Герксгеймера (JHR) вскоре после начала терапии цефтриаксоном. JHR обычно является самоограничивающимся состоянием или может контролироваться с помощью симптоматического лечения. Терапию антибиотиком не следует прекращать при возникновении данной реакции.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Ложноположительные результаты могут быть получены и при определении глюкозы в моче неферментными методами, поэтому в ходе терапии препаратом Цефосульбакт глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом. Цефтриаксон может вызывать недостоверное снижение показателей гликемии, полученных с помощью некоторых устройств мониторинга содержания глюкозы в крови (см. указания в руководстве по применению используемого устройства). При необходимости следует использовать альтернативные способы определения глюкозы в крови.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Следует использовать установленные системы утилизации, если они доступны в вашем регионе.

Утилизация шприцев/игл

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов:

– Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.

– Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

– Данный контейнер хранят в недоступном для детей месте.

Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Содержание натрия

Данный препарат содержит 5,7 ммоль (132,2 мг) натрия в 1 флаконе препарата. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидный эффект цефтриаксона/сульбактама.

Антагонизм с хлорамфениколом *in vitro*.

Имеются противоречивые данные о вероятности повышения нефротоксичности аминогликозидов при их применении с цефалоспоринами, поэтому необходимо проводить мониторинг почечной функции и концентрации аминогликозидов в крови.

Показан синергизм между цефтриаксоном и аминогликозидами в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несмотря на то, что повышенная эффективность таких комбинаций не всегда предсказуема, ее следует иметь в виду при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, таких как обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*.

Образование преципитатов кальциевых солей цефтриаксона может происходить при смешении препарата Цефосульбакт внутривенно и кальцийсодержащих растворов при использовании одного венозного доступа. Нельзя использовать Цефосульбакт внутривенно одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения, в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное применение препарата Цефосульбакт в/в и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью. Исследования *in vitro* с использованием плазмы крови взрослого человека и плазмы пуповинной крови новорожденного свидетельствуют о повышенном риске образования кальциевых солей цефтриаксона у новорожденных (см. разделы 4.2, 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При применении антагонистов витамина К на фоне терапии препаратом Цефосульбакт повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антикоагулянта как в ходе, так и после окончания терапии препаратом Цефосульбакт.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Цефтриаксон и сульбактам проникают через плацентарный барьер. Безопасность применения при беременности у женщин не установлена. Доклинические исследования репродуктивности не выявили эмбриотоксического, фетотоксического, тератогенного действия или других неблагоприятных эффектов цефтриаксона на плодовитость самцов и самок, процесс родов, перинатальное и постнатальное развитие плода. При беременности, особенно в первый триместр, препарат следует назначать только по строгим показаниям при условии, что предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

В малых концентрациях цефтриаксон попадает в грудное молоко. Маловероятно влияние цефтриаксона на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, при его применении матерью в терапевтических дозах, тем не менее, нельзя исключить риск развития диареи, грибковых инфекций слизистых оболочек и реакций гиперчувствительности у ребенка. Сульбактам проникает в грудное молоко. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии цефтриаксоном и сульбактамом, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая профиль нежелательных реакций, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Серьезные нежелательные реакции, встречавшиеся при применении комбинации цефтриаксон + [сульбактам], были: аллергические реакции, гемолитическая анемия, псевдомембранозный колит (частота их возникновения неизвестна).

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нежелательные реакции, встречавшиеся при применении комбинации цефтриаксон + [сульбактам], представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно правовой деятельности (MedDRA). Частота неизвестна - на основании имеющихся данных частоту возникновения нежелательной реакции оценить невозможно.

Системно-органный класс	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия, лейкопения, лимфопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, гранулоцитопения, базофилия, увеличение (уменьшение) протромбинового времени, увеличение тромбопластинового времени, агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	жар или озноб, анафилактические или анафилактоидные реакции (например, бронхоспазм), сыпь, зуд, аллергический дерматит, крапивница, отеки, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, аллергический пневмонит, сывороточная болезнь
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение, судороги, вертиго
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения, синдром Коуниса (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	носовое кровотечение, образование преципитатов в легких
Желудочно-кишечные нарушения	абдоминальная боль, диарея, тошнота, рвота, нарушение вкуса, диспепсия, вздутие живота, стоматит, глоссит, панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	холелитиаз, «сладж-феномен» желчного пузыря, желтуха
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	микозы половых органов, олигурия, вагинит, нефролитиаз

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенное потоотделение, «приливы» крови, при в/в введении – флебит, болезненность, уплотнение по ходу вены; в/м введение – болезненность, ощущение тепла, стянутости или уплотнение в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, наличие осадка в моче, глюкозурия, гематурия

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки: неврологические нарушения, включая судороги, тошнота, рвота и диарея.

Лечение

Лечение передозировки симптоматическое. Специфического антидота нет.

При передозировке гемодиализ и перитонеальный диализ не снизят концентрации цефтриаксона.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Код АТХ: J01DD63

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Комбинированный препарат.

Цефтриаксон – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия.

Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена подавлением синтеза клеточных мембран.

Сульбактам – производное основного ядра пенициллина. Является необратимым ингибитором бета-лактамаз, которые выделяются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамным антибиотикам; предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов под действием бета-лактамаз устойчивых микроорганизмов; связываясь с пенициллинсвязывающими белками, проявляет синергизм при одновременном применении с пенициллинами и цефалоспоринами.

Сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (исключение составляют *Neisseriaceae* и *Acinetobacter spp.*). Сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, поэтому комбинация цефтриаксон + [сульбактам] часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один цефтриаксон.

Комбинация цефтриаксон + [сульбактам] активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефтриаксону, и действует синергидно (снижает до 4 раз минимальную подавляющую концентрацию (МПК) комбинации по сравнению с цефтриаксоном).

Активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter anitratus*, Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans, Borrelia burgdorferi, Capnocytophaga spp., Citrobacter diversus, Citrobacter freundii**, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes*, Enterobacter cloacae*, Enterobacter spp.*, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebssiella oxytoca, Klebssiella pneumoniae**, Moraxella catarrhalis, Moraxella osloensis, Moraxella spp., Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*, Proteus penneri*, Pseudomonas fluorences*, Pseudomonas spp., Providencia spp.*, в т.ч. *Providencia rettgeri*, Salmonella spp.* (нетифоидные), *Salmonella typhi, Serratia spp.**, в т.ч. *Serratia marcescens*, Shigella spp., Vibrio spp., Yersinia spp.*, в т.ч. *Yersinia enterocolitica.*

*некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования бета-лактамаз, кодируемых хромосомами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

**некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону вследствие образования целого ряда плазмидоопосредованных бета-лактамаз.

Ряд штаммов вышеперечисленных микроорганизмов, которые проявляют устойчивость к другим антибиотикам, таким как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону. *Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону *in vitro*. Клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

Грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (в том числе штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus spp.* (коагулазо-отрицательные), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитические стрептококки группы В), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp.* группы *viridians*.

Примечание: метициллин-устойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в т.ч. к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

Анаэробные микроорганизмы:

Bacteroides spp. (желчечувствительные)*, *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difficile*), *Fusobacterium spp.* (в т.ч. *Fusobacterium nucleatum*), *Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*

*некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования бета-лактамаз.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация (C_{max}) цефтриаксона после однократного внутримышечного (в/м) введения в дозе 1,0 г составляет приблизительно 81 мг/л, и достигается через 2–3 часа после введения, в то время как у сульбактама она составляет 6,24 мг/л, и достигается приблизительно через 1 ч после введения.

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для цефтриаксона после в/м введения такая же, как после внутривенного (в/в) введения эквивалентной дозы, что указывает на 100% биодоступность после в/м введения.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона составляет 7–12 л, а сульбактама – 18–27,6 л.

Цефтриаксон и сульбактам хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма, включая асцитическую жидкость, спинномозговую жидкость (у пациентов с воспалением мозговых оболочек), мочу, слюну, миндалины, кожу, фаллопиевы трубы, яичники, матку, легкие, кости, желчь, желчный пузырь, аппендикс. Препарат проникает через плацентарный барьер.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Цефтриаксон на 70–90%, сульбактам на 38% обратимо связываются с белками плазмы.

Биотрансформация

Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, а превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной микрофлоры.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) сульбактама составляет в среднем около 1 ч, цефтриаксона – около 8 часов. Плазменный клиренс цефтриаксона – 10–20 мл/мин, почечный клиренс – 5–12 мл/мин.

Примерно 84% дозы сульбактама и 50–60% дозы цефтриаксона выводится почками в неизмененном виде, остальная часть цефтриаксона экскретируется с желчью в кишечник.

При повторном применении значимых изменений фармакокинетических параметров обоих компонентов препарата не отмечено. При введении препарата каждые 8–12 часов кумуляция не наблюдалась.

Проникновение в спинномозговую жидкость: у новорожденных и у детей при воспалении мозговой оболочки цефтриаксон проникает в ликвор, при этом в случае бактериального менингита в среднем 17% от концентрации цефтриаксона в плазме диффундирует в спинномозговую жидкость, что примерно в 4 раза больше, чем при асептическом менингите. Через 24 часа после в/в введения цефтриаксона в дозе 50–100 мг/кг массы тела концентрации в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. У взрослых больных менингитом через 2–24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона меняется незначительно, отмечается лишь незначительное увеличение $T_{1/2}$. Если нарушена функция только почек, возрастает выведение с желчью, если нарушена функция только печени, возрастает выведение почками.

У пациентов с различной степенью нарушений функции почек выявлена высокая корреляция между общим клиренсом сульбактама из организма и расчетным клиренсом креатинина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявлено значительное удлинение $T_{1/2}$ сульбактама (до 9,7 ч). Гемодиализ вызывал значительное изменение периода полувыведения, общего клиренса и объема распределения сульбактама.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У новорожденных детей почками выводится около 70% введенной дозы цефтриаксона. У детей в первые 8 дней жизни, а также у лиц старше 75 лет $T_{1/2}$, в среднем, в 2–3 раза больше, чем у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Раствор цефтриаксона + [сульбактама] не следует смешивать или вводить одновременно с другими противомикробными препаратами.

Фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом и аминогликозидами.

Фармацевтически несовместим с растворами, содержащими ионы кальция (в т.ч. раствор Хартмана и Рингера) – возможно образование преципитатов. Нельзя использовать Цефосульбакт внутривенно одновременно с кальцийсодержащими растворами для внутривенного введения в том числе с длительными инфузиями кальцийсодержащих растворов, например, при парентеральном питании с использованием Y-коннектора. Для всех групп пациентов, кроме новорожденных, возможно последовательное применение препарата Цефосульбакт внутривенно и кальцийсодержащих растворов при тщательном промывании инфузионных систем между вливаниями совместимой жидкостью (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8).

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,0 г + 0,5 г действующих веществ во флаконы типа I вместимостью 20 мл из бесцветного прозрачного стекла первого гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 5, 10, 15, 25, 50, 100 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в коробку с перегородками из картона для потребительской тары. На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на коробку из картона могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Коробки помещают в групповую упаковку.

По 15, 25, 50 или 100 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций по применению помещают в коробку с перегородками из картона для потребительской тары (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на коробку из картона могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Коробки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Правила приготовления растворов

Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Для внутримышечного введения: содержимое флакона (1,5 г) растворяют в 3,5 мл воды для инъекций или 1% растворе лидокаина. После приготовления каждый мл раствора содержит около 250 мг в пересчете на цефтриаксон.

При необходимости можно использовать более разбавленный раствор.

Для внутривенного введения: содержимое флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций. После приготовления каждый мл раствора содержит около 100 мг в пересчете на цефтриаксон.

Для *внутривенной инфузии* растворяют 2 г цефтриаксона (1 г сульбактама) в 40 мл одного из следующих растворов, не содержащих кальция (0,9% раствор натрия хлорида, 5% или 10% раствор декстрозы, 6% раствор декстрана в 5% растворе декстрозы).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2023 № 18030
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цефосульбакт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.